

Murillo Moreno, Mauricio A.¹ García Rincón, Cristian I.²
Espir Sánchez, María José¹

Síndrome invasivo por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta multidrogoresistente, recaída mortal después de tratamiento efectivo: un enemigo para nunca olvidar. Reporte de caso y revisión de la literature

Invasive syndrome due to multi-drug-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, fatal relapse after effective treatment: an enemy to never forget. Case report and literature review

Fecha de aceptación: agosto 2024

Resumen

El síndrome invasivo por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta representa un reto diagnóstico y terapéutico, su incidencia se ha incrementado incluso por fuera de Asia. Suele ser un microorganismo multisensible, pero su capacidad de captar material genético le permite expresar mecanismos de resistencia, lo que conlleva dificultad para su erradicación, infecciones más severas y alta mortalidad. La diabetes mellitus no controlada aumenta el riesgo de infección metastásica. El manejo parte de la sospecha clínica temprana, el abordaje multidisciplinario y el control eficaz de la carga bacteriana. Presentamos un caso de infección por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en una mujer con antecedentes de diabetes mellitus no controlada, quien presentó una recaída infecciosa inicialmente inadvertida, con desenlace fatal. Se describe su epidemiología, patogenia, presentación clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico con el fin de proporcionar a la comunidad médica herramientas para un manejo oportuno del caso índice, así como un diagnóstico temprano de una posible recaída infecciosa, enfocado en reducir la alta morbimortalidad y secuelas severas de esta enfermedad.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta, síndrome invasivo, multiresistencia, recaída.

Abstract

Invasive syndrome caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* represents a diagnostic and therapeutic challenge, its incidence has increased, even outside Asia. It is usually a multisensitive microorganism but its ability to capture genetic material allows it to express resistance mechanisms, making it difficult to eradicate and more severe infections. Uncontrolled diabetes mellitus increases the rate of metastatic infection. Management is based on early clinical suspicion, a multidisciplinary approach, and antibiotic therapy plus drainage of infectious foci. We present a case of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection that produces extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in a woman with a history of uncontrolled diabetes mellitus who presented an initially unrecognized infectious relapse with fatal outcome. Its epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnostic and therapeutic approach are described in order to provide the medical community with tools for timely management of the index case, and early diagnosis of a possible infectious relapse, focused on reducing high morbidity and mortality and severe sequelae from this disease.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae* hypervirulent, invasive syndrome, multiresistance, relapse.

Introducción

El síndrome invasivo por *Klebsiella pneumoniae* es un cuadro de baja frecuencia que ha ido en aumento fuera de la población asiática, está asociado a una gran comorbilidad y un deterioro rápido de la condición clínica del paciente. La especie *Klebsiella pneumoniae* tiene dos grandes patotipos conocidos como *Klebsiella pneumoniae* clásica (ckp) y *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvkp).¹ Consta de varios serotipos, los más comunes son los tipos κ1 y κ2.²

Se cree que la coinfección entre el virus SARS-COV-2 y *Klebsiella pneumoniae* se debe a un fallo en la inmunidad innata y adaptativa provocada por el virus.³ Esta bacteria suele ser un microorganismo multisensible, pero su capacidad para captar material genético le puede permitir expresar mecanismos de resistencia que aumentan su virulencia.² El tratamiento se basa en un enfoque multidisciplinario, manejo quirúrgico para drenaje de foco infeccioso y terapia antibiótica prolongada.

¹ Universidad CES, Medellín, Colombia

² Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dr. Mauricio Andrés Murillo Moreno

Universidad CES. Cq. 4 núm. 72-24, Laureles, C.P. 050031, Medellín, Colombia

Dirección electrónica: murillo.mauricio@uces.edu.co

Describimos el caso de una paciente con infección por hvkp con una manifestación clínica inicial común, pero con recaída infecciosa dada por osteomielitis costal, esternoclavicular, absceso mediastinal y trombosis séptica de vena cava superior y unión yugulosubclavia derecha que conllevó a un desenlace fatal. Hasta el momento de la revisión no encontramos reportes de daño de las estructuras óseas y vasculares previamente mencionadas, ya sea en el contexto de presentación inicial o como recaída infecciosa.

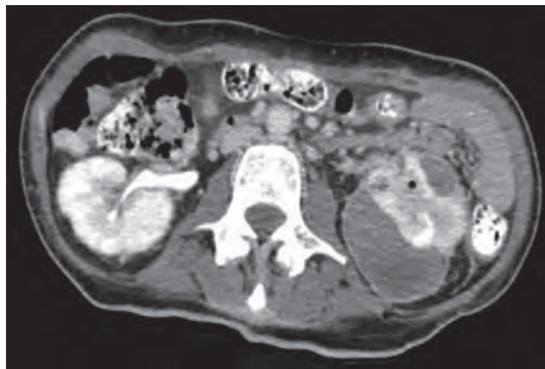
Se realizó una revisión de la literatura con el fin de describir las características microbiológicas de hvkp, su patogenia, sus manifestaciones clínicas y tratamiento en busca de proporcionar información reciente y actualizada para un abordaje oportuno e integral, sugiriendo un umbral bajo de diagnóstico de posibles recaídas, y así dar atención rápida en el curso de la enfermedad y disminuir la morbimortalidad.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 55 años, ama de casa, con antecedentes de enfermedad renal crónica terminal, en terapia de reemplazo renal y diabetes mellitus tipo 2, con mal control metabólico. Acudió a consulta por un cuadro clínico de siete días caracterizado por fiebre, tos seca y malestar general. Durante su ingreso tenía presión arterial 130/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, temperatura de 37.2 °C y saturación de oxígeno de 88%. En el examen físico se observó en condiciones generales regulares, en la auscultación mostró crépitos escasos en ambos campos pulmonares. Se realizó un panel molecular respiratorio que fue positivo para infección por SARS-COV-2. Se inició oxígeno por cánula nasal a 2 litros por minuto. Llamó la atención una hemoglobina glicosilada A1C de 15%. Durante el segundo día de estancia hospitalaria presentó somnolencia, comenzó con inyección conjuntival y secreción purulenta ocular bilateral, por lo que fue valorada en el área de oftalmología considerando una endoftalmitis aguda piógena bilateral. Se enfocó como posible embolia séptica, se tomaron tres hemocultivos y un urocultivo, todos los cuales fueron positivos para *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE. Se realizó tomografía abdominal contrastada y se encontró pielonefritis enfisematosa del riñón izquierdo asociada a cinco abscesos perirrenales, dos de éstos eran mayores a 5 cm (figura 1), se descartó presencia de abscesos hepáticos. La ecocardiografía transesofágica descartó endocarditis infecciosa. La tomografía axial computarizada (TAC) contrastada de tórax sin lesiones compatibles con embolias sépticas pulmonares.

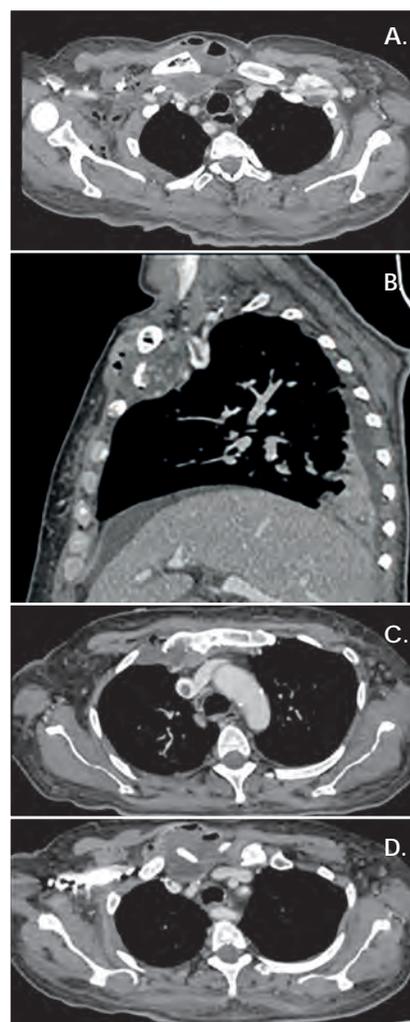
Se dio tratamiento antibiótico parenteral con meropenem ajustado a su función renal y moxifloxacino más dexametasona oftálmica. Se realizaron drenajes percutáneos de abscesos renales izquierdos. Durante la evolución presentó perforación ocular bilateral secundaria al proceso infeccioso, lo que requirió enucleación bilateral, se tomó cultivo de secreción que fue positivo para el mismo germen: *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE. Tuvo evolución clínica favorable, se documentó depuración de bacteriemia con hemocultivos de control y se extendió terapia antibiótica parenteral para completar un total de seis semanas, por lo que fue dada de alta.

Figura 1.



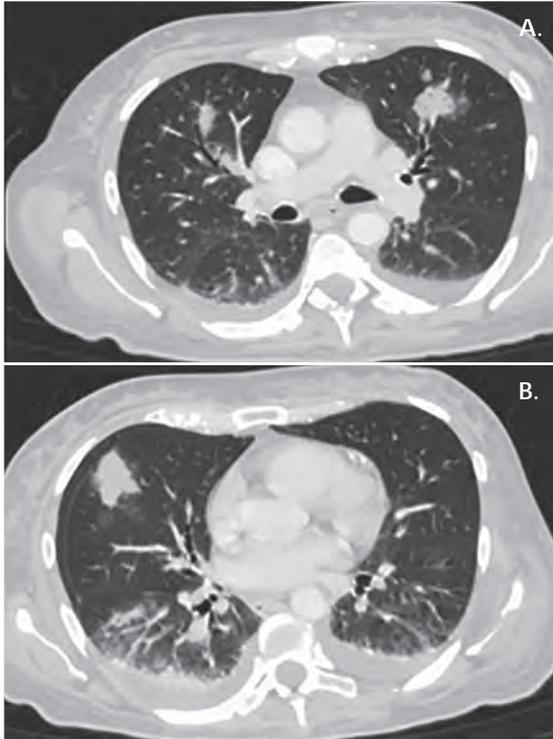
TAC de abdomen contrastada. Pielonefritis enfisematosa del riñón izquierdo con múltiples colecciones perirrenales.

Figura 2.



TAC de tórax contrastada: A) corte transversal y B) corte axial, colección adyacente a la articulación esternoclavicular derecha con niveles hidroaéreos que mide 62 mm de largo × 56 mm anteroposterior × 47 mm transverso (volumen aproximado: 85 cc), se asocia a destrucción del extremo proximal de la clavícula y la superficie articular del esternón. C) Se observa trombosis venosa de la vena cava superior. D) Trombosis venosa aguda de unión yugulosubclavia derecha.

Figura 3.



TAC de tórax contrastado.

A y B) Se observan múltiples opacidades parenquimatosas de morfología irregular, en ambos campos pulmonares, en los diferentes lóbulos, algunas con halo de vidrio esmerilado alrededor que sugieren embolismo séptico.

Catorce meses después del alta comenzó con dolor en el esternón y la primera costilla derecha, en múltiples ocasiones se le trató sólo con terapia analgésica y fue dada de alta sin más estudios.

Dos semanas después de iniciado el dolor presentó deterioro neurológico, por lo que acudió a consulta en una clínica de la ciudad. Ingresó en malas condiciones generales, con presión arterial 80/70 mmHg, frecuencia cardíaca 102 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno 94% y temperatura de 37.6 °C. En el examen físico destacaba dolor a la palpación en el esternón, reja costal derecha, pero sin cambios inflamatorios locales. Se tomaron tres hemocultivos que nuevamente fueron positivos para *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, y un TAC de tórax que mostró absceso en la articulación esternoclavicular derecha con signos de artritis séptica y osteomielitis de clavícula, esternón y de la primera costilla, además de trombosis séptica de la vena cava superior y unión yuguloclavicular derecha e imágenes en parénquima pulmonar sugerentes de embolias sépticas (figuras 2 y 3). Se realizó drenaje percutáneo del absceso esternoclavicular, en cuyo cultivo se aisló *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE. Desde su ingreso se le dio manejo antibiótico con meropenem 1 gramo intravenoso cada 24 horas, ajustado a la función renal. Se propuso a sus familiares la necesidad de que se le hiciera lavado más desbridamiento abierto de mediastino y estructuras óseas, más aplicación de sistema de cierre asistido por vacío, pero dado el deterioro severo del

estado clínico de la paciente y su mal pronóstico, decidieron limitar el esfuerzo terapéutico, por lo que se realizó acompañamiento en el proceso que culminó en su fallecimiento.

Cabe aclarar que durante sus dos hospitalizaciones no se hicieron pruebas fenotípicas ni genotípicas para discriminar su carácter hipermucoviscoso, no obstante, el comportamiento clínico fue compatible con el esperado para una cepa hipermucoviscosa e hipervirulenta. Adicionalmente, el aislamiento durante la recaída cumplía las características invasoras e igual perfil de sensibilidad que el microorganismo aislado durante el inicio de la enfermedad, por lo que es posible suponer que se trataba del mismo germen, una *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta.

Discusión

Klebsiella pneumoniae pertenece al género de las enterobacterias, es una bacteria encapsulada, no móvil, fermentadora de lactosa, anaerobio facultativo, que pertenece a la flora normal de la boca, la piel y los intestinos.⁴ Desde sus primeros informes realizados en Taiwán se ha observado una propagación esporádica de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta, inicialmente en países asiáticos pero se ha extendido a territorio europeo y americano, como se describe en el cuadro 1.

Cuadro 1.
Epidemiología mundial de *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta

China ⁵²	22.8% (n: 369 casos) de las infecciones invasivas fueron hvkp 45.2% de los abscesos hepáticos piógenos eran hvkp
Corea del Sur ⁵³	42.2% de las cepas de ckp aisladas en hemocultivos fueron hipermucoviscosas Tasa de abscesos hepáticos por hvkp aumentó de 3.3% en 1970 a 78.2% en 2000
Taiwán ⁵⁴	Enfermedad endémica, 88.8% de los aislados de kp en abscesos extrahepáticos tienen fenotipo hipermucoviscoso
España ⁵⁵	Menor en comparación con países asiáticos 5.4% de <i>Klebsiella pneumoniae</i> tenía fenotipo de hipermucoviscosidad
Brasil ⁵⁶	6.7% de los casos de la comunidad tenían fenotipo hipermucoviscoso

ckp: *Klebsiella pneumoniae* clásica;

hvkp: *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta

Cuadro 2.
Características predominantes de los patotipos de *Klebsiella pneumoniae*

Características	Patotipos	
	CKP	HVKP
Ambiente de adquisición	Intrahospitalaria, menor frecuencia comunitaria	Comunitaria, menor frecuencia intrahospitalaria
Huésped	Inmunosuprimido	Inmunocompetente
Distribución geográfica	Mundial	Frecuente en Asia, islas del Pacífico
Sitios de infección	Tracto urinario Bacteriemia Neumonía	Absceso hepático piógeno y pulmonar, empiema, embolia pulmonar, endoftalmitis, meningitis
Copatógenos infectantes	Polimicrobiano usualmente	Monomicrobiano usualmente
Complicaciones metastásicas	Poco frecuentes	Frecuentes
Fenotipos	Hipermucoviscosidad y prueba de halo ≤ 5 mm usualmente	Hipermucoviscosidad y prueba de halo ≥ 5 mm

ckp: *Klebsiella pneumoniae* clásica;

hvkp: *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta

La especie *Klebsiella pneumoniae* consta de dos grandes patotipos conocidos como *Klebsiella pneumoniae* clásica (ckp) y *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta (hvkp).¹ La característica más representativa de ckp es que suele comportarse como un patógeno oportunista causando infección en huéspedes con alta carga de comorbilidades, inmunosuprimidos o con ruptura de barreras corporales específicas;² por otro lado, el patotipo hvkp se comporta como patógeno más virulento con la capacidad de generar infecciones metastásicas en pacientes sanos o ligero daño inmune dadas sus características microbiológicas, estas características se detallan en el cuadro 2.

Cabe aclarar que no todas las cepas de hvkp tienen el fenotipo de hipermucoviscosidad (característica fenotípica reflejada por la formación de un filamento viscoso ≥ 5 mm cuando una colonia bacteriana se estira mediante un asa bacteriológica, llamada prueba de cuerda positiva)⁵ y que algunas cepas de ckp poseen la característica de que son hipermucoviscosas, y que resultan positivas hasta en 23% en algunos reportes de casos.^{6,7}

La presencia de genes de virulencia en plásmidos específicos como pk2044 y pLVK es un diferencial que le confiere a hvkp el desarrollo de su capacidad infectante.⁶

El patotipo de ckp posee mayor expresión de genes de resistencia en comparación con los de hvkp, no obstante, dada la alta capacidad de adquisición de material genético de este género, puede llegar un punto en que confluyan en una misma especie genes de resistencia y plásmidos de hipervirulencia.² En China se registró un brote fatal de neumonía asociada a la ventilación en una unidad de cuidados intensivos entre marzo y abril de 2016, en la cual se determinó que una cepa del grupo clonal ST11, que representa hasta 60% de las ckp resistentes a carbapenémicos en China,⁸ desarrolló neumonía grave en cinco pacientes que ingresaron en dicho periodo, con desenlaces fatales en el 100% de ellos, en todos se confirmó una prueba de cuerda positivo y la presencia de genes de hipervirulencia, lo que demostró la coexistencia de multidrogorresistencia e hipervirulencia.⁹

La adquisición en la comunidad es una de las características distintivas de hvkp. Se han extrapolado datos a partir de otras enterobacterias y al parecer se adquiere por vehículos contaminados como agua, transmisión de persona a persona y vía zoonótica.¹⁰ Algunos alimentos se han descrito capaces de contener este microorganismo. En un estudio realizado en busca de identificar alimentos capaces de transmitir cepas hipervirulentas de *Klebsiella pneumoniae* que incluyó un total de 698 muestras de alimentos, entre los cuales se encontraban alimentos crudos de mercados húmedos y supermercados, y alimentos listos para comer, no se logró identificar el gen *impA* (relacionado con absceso hepático) pero sí presencia de tipos capsulares $\kappa 1$, $\kappa 2$ y $\kappa 54$, principalmente en vegetales crudos, hígado de pollo o cerdo y aves listas para comer.^{2,11}

Estructura y patogenia

Similar a otras enterobacterias, la hvkp posee una membrana externa que consta de una bicapa lipídica constituida de proteínas, lipoproteínas y lipopolisacáridos, compuesto este último por diferentes serotipos, hasta ahora se han identificado 79,¹² los más comunes en 70% los tipos son $\kappa 1$ y $\kappa 2$.² Estas cepas también poseen antígeno o que se asocia a un mayor desarrollo de absceso hepático piógeno.¹³

La cantidad de microorganismos pertenecientes a este patotipo que colonizan el tracto gastrointestinal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de absceso hepático, por lo que se podría inferir que recibir antibióticos de amplio espectro con la consiguiente selección de la microbiota intestinal puede ser un factor predisponente para infección por hvkp. Esto se pudo evidenciar en un estudio en ratones donde la administración de ampicilina/amoxicilina predispuso a la colonización y al desarrollo de abscesos hepáticos en ratones con un OR calculado de 3.5 (ic 95%, 2.5-5.1).¹⁴

Se ha determinado que la presencia de glucosa aumenta la producción de polisacáridos capsulares,¹⁵ característica que contribuye a su supervivencia ya que

puede brindar protección contra actividad bactericida del complemento, péptidos antimicrobianos y anticuerpos.¹ Con respecto a su interacción con los neutrófilos, no sólo es capaz de evitar su destrucción, sino que al ser fagocitada por el neutrófilo pone en marcha el llamado mecanismo de caballo de Troya que consiste en una diseminación hematológica mayor dada su internalización dentro de un neutrófilo con actividad citotóxica reducida, apoptosis limitada y con tiempo de supervivencia mayor.¹⁶ El hierro juega un papel importante en su crecimiento y patogenicidad, su adquisición se debe a través de sideróforos, que son pequeñas moléculas secretadas por la bacteria que se unen al hierro internalizándolo por medio de receptores específicos. Estos sideróforos pueden ser la enterobactina, aerobactina y yersiniabactina.¹⁷

Un artículo reciente publicado por Strakova y colaboradores¹⁸ describe la presencia en cepas hipervirulentas de la policétido sintasa, una enzima que sintetiza una genotoxina llamada colibactina que se ha asociado con efectos tumorigénicos epiteliales causantes de cáncer colorrectal hasta en 27% con un hazard ratio ajustado de 2.68 (ic 95%, 1.40-5.11), por lo que un estudio en el norte de Taiwán plantea la posibilidad de realizar una colonoscopia a pacientes con absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae*.¹⁹

Factores asociados a infección hvkp

Los factores de riesgo más comúnmente involucrados en la infección por hvkp incluyen el origen étnico, principalmente asiáticos, isleños del Pacífico e hispanos. La presencia de diabetes mellitus no controlada (HbA1c \geq 7%) se ha asociado con tasas más altas de abscesos hepáticos con formación de gas, criptogénicos e infección metastásica. El sexo masculino, la deficiencia de inmunoglobulinas, la terapia con ampicilina o amoxicilina previa y el tratamiento para varices esofágicas se han también se han relacionado con esta infección.²⁰ En un estudio retrospectivo realizado por Zhang y colaboradores²⁰ se encontró que el cáncer (OR = 2.285) y la diabetes mellitus (OR = 2.256) fueron variables independientes asociadas con infecciones por hvkp, mientras que la hospitalización dentro de los 90 días anteriores (OR = 0.345) e infección en la unidad de cuidados intensivos (OR = 0.412) fueron factores protectores independientes para hvkp.

Mecanismos de resistencia

Se han descrito dos tipos principales de mecanismos de resistencia a antibióticos en *Klebsiella pneumoniae*. El primero implica la expresión de β lactamasas de espectro extendido (BLEE), que la hace resistente a las cefalosporinas y monobactámicos. El segundo implica la expresión de carbapenemasas.²¹ De las infecciones nosocomiales producidas en Estados Unidos por *K. pneumoniae*, 23% son generadas por cepas productoras de BLEE y 11% por cepas resistentes a los carbapenémicos.²² La adquisición de resistencia y virulencia también se encuentra mediada por la transferencia horizontal de genes por el paso de elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e integrones que estimulan la coselección de genes a través del reordenamiento genómico durante su proceso de replicación o recombinación.²³

Síndromes clínicos/infecciosos asociados a hvkp

Daño intraabdominal

La presencia de absceso hepático secundario a hvkp es variable. En una revisión de 158 casos de absceso hepático piogénico realizada en París, 31 pacientes (20%) tuvieron absceso por *Klebsiella pneumoniae*, de los cuales 13% (n = 17) correspondió a un absceso no criptogénico y 52% (n = 14) a criptogénico. De los criptogénicos todos correspondían a cepas hipervirulentas, con la prueba de cuerda positivo en 71% (n = 10) y la mayoría (70%, n = 7) con serotipo κ 1.²⁴ Suelen ser abscesos monomicrobianos, a diferencia de la ckp que son polimicrobianos, con mayor capacidad de generar metástasis infecciosas y hasta un tercio se asocia a tromboflebitis regional.²

Se ha descrito el síndrome de absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* invasiva (IKPLAS) definido por la presencia de un absceso hepático con infección metastásica contemporánea.²⁵ Shin y colaboradores²⁶ caracterizaron a 35 pacientes con este síndrome, el promedio de edad fue de 59 años, las enfermedades subyacentes fueron sobre todo malignidad y diabetes mellitus; las principales manifestaciones clínicas fueron fiebre, dolor abdominal, estado mental alterado y choque séptico. Las características tomográficas fueron distribución unilobar en 71% de los casos, casi la mitad eran múltiples y únicos, con apariencia sólida en 60%, y un punto de corte de 5.8 cm era el óptimo para discriminar IKPLAS del absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* no metastásico, se consideró como un predictor independiente de este síndrome con un OR ajustado de 3.6 (ic 1.1-12.0 p = 0.038 ic 95%).²⁶ Para IKPLAS, los sitios metastásicos de mayor frecuencia son pulmón, sistema genitourinario, peritoneo o retroperitoneo, ojo, bazo, sistema musculoesquelético y sistema nervioso central.²⁶

Daño intratorácico

La neumonía por hvkp tiene más tasas de insuficiencia respiratoria, afección multilobar, choque séptico y mortalidad. Yi-Tsung Lin y colaboradores²⁷ encontraron un daño multilobar pulmonar en 63 a 85% de los casos, fueron más frecuentes por cepas κ 1 QUE K2, como factor de riesgo predominó la diabetes mellitus, seguida de enfermedad pulmonar crónica, con una mortalidad intrahospitalaria de 57%, la presentación inicial fue choque séptico (OR 18.9, 95% ic 3.0-118.5, p = 0.002) y falla respiratoria (OR 22.6, 95% ic 2.2-229.9, p = 0.008), factores independientes de mortalidad.²⁷ La fiebre suele estar presente, seguida de disnea, tos y malestar general. En la imagenología se observa el signo *feeding vessel*,²⁸ nódulos pulmonares cavitados o no, opacidad en forma de cuña periférica o en vidrio esmerilado parcheado.²⁹

La coinfección del virus SARS-COV-2 con *Klebsiella pneumoniae* se ha descrito como una de las principales entre el virus y bacterias gram negativas, y se debe a que la reacción inmunitaria adaptativa provocada frente a la infección vírica falla, por lo que la reacción de la inmunidad innata del huésped frente a la infección bacteriana también falla, y explica por qué se producen coinfecciones bacterianas cuando el virus empieza a erradicarse de los pulmones, su relación puede conducir a infecciones más severas por COVID-19.³

Daño ocular

La endoftalmitis endógena (EE) es una infección intraocular grave y poco frecuente que representa una causa potencial de ceguera.³⁰ Se produce como resultado de la diseminación hematológica. Fue descrita por primera vez en 1986 a través de un reporte de siete casos donde los pacientes cursaban con absceso hepático concomitante, que es una de las primeras manifestaciones distintivas de infección por *hvkp*.³¹ Suele tener una evolución hiperaguda o fulminante, con dolor moderado a severo y una pérdida de visión acompañada de edema palpebral, ptosis, quemosis, proptosis, panoftalmitis y motilidad extraocular limitada. Hasta 25% de los casos pueden ser bilaterales. Un reporte de casos encontró que aun con la terapia antibiótica intravenosa e intravítrea agresiva, la agudeza visual de percepción de luz se afectó en 89%, y 49% requirió evisceración o enucleación.³²

Daño osteomuscular y de tejidos blandos

Pueden ocurrir abscesos intramusculares con o sin fascitis necrotizante asociada.² Un estudio retrospectivo realizado en Taiwán encontró que *hvkp* es causante de un número de casos similar a los generados por *Streptococcus pyogenes*, pero con un daño más severo, mayor bacteriemia, choque, necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos y mortalidad.³³ Suele presentarse con fiebre, pero también sin alza térmica, y con presencia de eritema, edema, calor local, crepitación y lesiones bullosas.³³ Leucocitos en sangre periférica normal, pero con proteína c reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) elevadas,³⁴ o en casos graves, con sepsis y choque. La etiología puede ser por metástasis infecciosa³⁵ que se puede asociar a miopatía inmune, la cual mejora con el control infeccioso y sin necesidad de esteroides.³⁶ Es posible que haya daño de la columna vertebral, la pared torácica, las extremidades, la zona anorrectal, las iliopsoas y la región escapular; los factores de riesgo para el daño vertebral son la diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, alcoholismo y cáncer de recto.³⁷

Daño del sistema nervioso

La diseminación hacia el sistema nervioso central suele originarse desde un foco hepático, pero también por propagación desde el oído, posterior a otitis media.³⁸ La presentación clínica se caracteriza por fiebre aguda o recurrente de hasta un mes antes de la presentación,³⁹ vómitos, deterioro neurológico focal y eventos convulsivos.⁴⁰ Los hallazgos imagenológicos se han descrito de forma aislada y corresponden a la presencia de meningoencefalitis embólica séptica con microabscesos y microhemorragias generalizadas, ventriculitis con presencia de material proteináceo y purulento en el interior de los ventrículos y espacio subaracnoideo,⁴¹ empiema subdural, absceso epidural y un hallazgo particular es la descripción de múltiples estructuras irregulares similares a cordones que unen la duramadre y la piamadre en todo el espacio subaracnoideo, que se explican por el daño inflamatorio de las trabéculas aracnoideas con vasos edematizados.⁴² Se han descritos casos asociados a infección por SARS-CoV-2⁴⁰ y *Cryptococcus neoformans*.⁴³

Daño del tracto genitourinario

Aunque se ha descrito el tracto genitourinario como una fuente de bacteriemia por *hvkp* en 14%,⁴⁴ puede presen-

tarse con abscesos en los riñones, la vejiga urinaria, la vesícula seminal, la próstata, el epidídimo y las glándulas de Bartolino. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, disuria y dolor en el cuadrante superior derecho, con urocultivo negativo hasta en 60%, y es $\kappa 1$ el fenotipo capsular más usual.⁴⁵

Daño cardíaco

El daño endocárdico por gram negativos es poco frecuente, para *Klebsiella* se ha descrito que puede corresponder a 1.2% de los casos de endocarditis de válvula nativa y 4% de endocarditis de válvula protésica.⁴⁶ Para cepas hipervirulentas es mucho más raro, pero se han descrito casos de endocarditis asociada a absceso hepático en pacientes con diabetes mellitus no controlada.⁴⁷ Se ha reportado daño pericárdico con taponamiento asociado, sobre todo por cepas $\kappa 2$, probablemente secundario a infección por contigüidad.⁴⁸

Diagnóstico

Un gran obstáculo es la incapacidad de los laboratorios para distinguir entre cepas hipervirulentas y clásicas.² No obstante, se podría evaluar la hiper mucoviscosidad probable o definitiva a través de la prueba de cuerda o por la realización de reacción en cadena de polimerasa, respectivamente.⁴⁹ Se ha descrito el rendimiento diagnóstico de estas pruebas, la detección de los genes *peg-344*, *iroB*, *iucA*, el gen transmitido por plásmido *rmpA* (*prmpA*) y *prmpA2*, estos dos últimos demostraron un rendimiento diagnóstico de 95% para identificar cepas hipervirulentas, con un hazard ratio (HR) de 25 para enfermedad severa y muerte.⁶ La producción cuantitativa de sideróforos de 30 g/ml tuvo una precisión diagnóstica de 96% y exhibió un HR de 31.7 para enfermedad grave o muerte. La prueba de cuerda tuvo un rendimiento de 90%.⁶

Tratamiento

El tratamiento requiere la participación de un equipo multidisciplinario para abordar de forma integral todo el espectro de manifestaciones. La terapia antibiótica, la identificación de los abscesos y su drenaje son los dos pilares dentro del tratamiento. Un estudio retrospectivo sugiere que los abscesos hepáticos mayores de 5 cm tienen mejores resultados cuando se tratan con drenaje quirúrgico que con percutáneo en cuanto a falla de tratamiento, número de procedimientos secundarios y estancia hospitalaria.⁵⁰ La presencia de fascitis necrotizante requiere intervención quirúrgica temprana debido a su potencial letalidad, además del manejo médico.⁵¹ El cribado oftalmológico en pacientes con $\kappa 1$ y otras infecciones por *hvkp* es importante para el diagnóstico rápido de endoftalmitis aguda y la preservación de la función visual, y el tratamiento es el que se basa en antibióticos intravítreos, vitrectomía y en el peor de los casos, enucleación; la terapia con esteroides intravítreos ha sugerido una ganancia visual. Si se inicia un tratamiento empírico, las recomendaciones van guiadas al sitio de infección, como se describe en el cuadro 3.

Cuadro 3.
Antibioticoterapia sugerida posterior a la revisión de la literatura según el foco de infección asociado a *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta

Sitio de infección	Grupo antibiótico sugerido
Abdominal	Betalactámicos + inhibidores Cefalosporinas de tercera generación Fluoroquinolonas Carbapenémicos Aminoglucósidos
Sistema nervioso central	Cefalosporinas de tercera generación Carbapenémicos
Endoftalmitis	Cefalosporinas de tercera generación intravítreas en combinación con terapia endovenosa
Sistema genitourinario	Fluoroquinolonas Trimetropim/sulfametoxazol

La elección del antibiótico después de los resultados de los cultivos dependerá de la penetración en el tejido afectado y la susceptibilidad microbiológica. Para daño vertebral, además del drenaje de abscesos, se puede requerir intervención quirúrgica (laminectomía radical).³⁷ La duración de la terapia en general se ha de extender por un plazo de cuatro a seis semanas según el control integral de la infección.

Conclusión

La infección por hvkp produce una infección que evoluciona rápidamente con daño multiorgánico y secuelas graves, con una importante morbimortalidad. Sus múltiples factores de virulencia le confieren la virtud de que tiene una alta capacidad de diseminación hematógena, que logra la formación de focos infecciosos en diversos órganos, como el hígado, el riñón, el pulmón, el sistema nervioso central, entre otros. La diabetes mellitus no controlada es uno de los principales factores de riesgo para una presentación más severa de la enfermedad. La rápida detección y el inicio del tratamiento

son fundamentales para controlar el foco infeccioso y prevenir el deterioro clínico. Las complicaciones como infección recurrente y ceguera pueden estar presentes, por tanto, se debe tener un umbral bajo de sospecha diagnóstica ante una posible recaída en un paciente con antecedente de infección por este microorganismo, con el fin de abordar de forma oportuna y dar un manejo integral, distante de nuestro caso, en el que la paciente consultó en múltiples ocasiones por la misma sintomatología sin que se lograra un diagnóstico temprano de la recaída.

Agradecimientos

Agradecemos a la Clínica CES de Medellín, Colombia, por ser la fuente de información para la creación de este manuscrito, así como a todo el personal que trabajó para la redacción del mismo.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran no haber recibido fuentes de financiamiento para la redacción de este manuscrito.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Zhu, J., Wang, T., Chen, L. y Du, H., "Virulence factors in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*", *Front Microbiol*, 2021, 12: 642484.
- Russo, T.A. y Marr, C.M., "Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*", *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32 (3): e00001-19.
- Mirzaei, R., Goodarzi, P., Asadi, M., Soltani, A., Aljanabi Hali A., Jeda, A.S. et al., "Bacterial co-infections with SARS-COV-2", *lubmb Life*, 2020, 72 (10): 2097-2111.
- Tártara, S.G., "Patógenos emergentes: tercera parte. *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPN-KPC)", *Rev Nefrol Diálisis Traspl*, 2013, 33 (2):103-109.
- Catalán-Nájera, J.C., Garza-Ramos, U. y Barrios-Camacho, H., "Hypervirulence and hypermucoviscosity: two different but complementary *Klebsiella spp.* phenotypes", *Virulence*, 2017, 8 (7): 1111-1123.
- Russo, T.A., Olson, R., Fang, C.T., Stoesser, N., Miller, M., MacDonald, U. et al., "Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*", *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (9): e00776-18.
- Fang, C.T., Chuang, Y.P., Shun, C.T., Chang, S.C. y Wang, J.T., "A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications", *J Exp Med*, 2004, 199 (5): 697-705.
- Zhang, R., Liu, L., Zhou, H., Chan, E.W., Li, J. Fang, Y. et al., "Nationwide surveillance of clinical carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) strains in China", *EBio-Medicine*, 2017, 19: 98-106.

9. Gu, D., Dong, N., Zheng, Z., Lin, D., Huang, M., Wang, L. et al., "A fatal outbreak of σ 11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study", *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (1): 37-46.
10. Shon, A.S., Bajwa, R.P. y Russo, T.A., "Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed", *Virulence*, 2013, 4 (2): 107-118.
11. Hartantyo, S.H.P., Chau, M.L., Koh, T.H., Yap, M., Yi, T., Cao, D.Y.H., Gutiérrez, R.A. y Ng, L.C., "Foodborne *Klebsiella pneumoniae*: virulence potential, antibiotic resistance, and risks to food safety", *J Food Prot*, 2020, 83 (7): 1096-1103.
12. Pan, Y.J., Lin, T.L., Chen, C.T., Chen, Y.Y., Hsieh, P.F., Hsu, C.R., Wu, M.C. y Wang, J.T., "Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of *Klebsiella spp.*", *Sci Rep*, 2015, 5: 15573.
13. Hsieh, P.F., Lin, T.L., Yang, F.L., Wu, M.C., Pan, Y.J. y Wu, S.H., "Lipopolysaccharide O1 antigen contributes to the virulence in *Klebsiella pneumoniae* causing pyogenic liver abscess", *PLoS One*, 2012, 7 (3): e33155.
14. Lin, Y.T., Liu, C.J., Yeh, Y.C., Chen, T.J. y Fung, C.P., "Ampicillin and amoxicillin use and the risk of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Taiwan", *J Infect Dis*, 2013, 208 (2): 211-217.
15. Lin, C.T., Chen, Y.C., Jinn, T.R., Wu, C.C., Hong, Y.M. y Wu, W.H., "Role of the $CAMP$ -dependent carbon catabolite repression in capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae*", *PLoS One*, 2013, 8 (2): e54430.
16. Lee, C.H., Chuah, S.K., Tai, W.C., Chang, C.C. y Chen, F.J., "Delay in human neutrophil constitutive apoptosis after infection with *Klebsiella pneumoniae* serotype $\kappa 1$ ", *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 87.
17. Pichler, C., Büchsel, M., Rossen, J.W., Vavra, M., Reuter, S., Kern, W.V. et al., "First report of invasive liver abscess syndrome with endophthalmitis caused by a $\kappa 2$ serotype σ 2398 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Germany, 2016", *New Microbes New Infect*, 2017, 17: 77-80.
18. Strakova, N., Korena, K. y Karpiskova, R., "*Klebsiella pneumoniae* producing bacterial toxin colibactin as a risk of colorectal cancer development: a systematic review", *Toxicon*, 2021, 197: 126-135.
19. Huang, W.K., Chang, J.W.C., See, L.C., Tu, H.T., Chen, J.S., Liaw, C.C. et al., "Higher rate of colorectal cancer among patients with pyogenic liver abscess with *Klebsiella pneumoniae* than those without: an 11-year follow-up study: Association of *K. pneumoniae* PLA and CRC", *Colorectal Dis*, 2012, 14 (12): e794-801.
20. Zhang, Y., Zhao, C., Wang, Q., Wang, X., Chen, H., Li, H. et al., "High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in China: geographic distribution, clinical characteristics, and antimicrobial resistance", *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (10): 6115-6120.
21. Paczosa, M.K. y Meccas, J., "*Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2016, 80 (3): 629-661.
22. "Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae". Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6209a3.htm>.
23. Frost, L.S., Leplae, R., Summers, A.O. y Toussaint, A., "Mobile genetic elements: the agents of open source evolution", *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3 (9): 722-732.
24. Rossi, B., Gasperini, M.L., Leflon-Guibout, V., Gioanni, A., De Lastours, V., Rossi, G. et al., Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in cryptogenic liver abscesses, Paris, France", *Emerg Infect Dis*, 2018, 24 (2): 221-229.
25. Liu, Y., Zhu, H., Yin, Y. y Yan, Z., "Left eye enucleation caused by multi-systemic *Klebsiella pneumoniae* invasive syndrome", *J Int Med Res*, 2022, 50 (1): 03000605211069284.
26. Shin, S.U., Park, C.M., Lee, Y., Kim, E.C., Kim, S.J. y Goo, J.M., "Clinical and radiological features of invasive *Klebsiella pneumoniae* liver abscess syndrome", *Acta Radiol Stockh Swed* 1987, 2013, 54 (5): 557-563.
27. Lin, Y.T., Jeng, Y.Y., Chen, T.L. y Fung, C.P., "Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008", *BMC Infect Dis*, 2010, 10 (1): 307.
28. Niknejad, M., "Feeding vessel sign", Radiology Reference Article, Radiopaedia.org. Disponible en: <https://radiopaedia.org/articles/feeding-vessel-sign>.
29. Chou, D.W., Wu, S.L., Chung, K.M. y Han, S.C., "Septic pulmonary embolism caused by a *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: clinical characteristics, imaging findings, and clinical courses", *Clinics*, 2015, 70 (6): 400-407.
30. Okada, A.A., Johnson, R.P., Liles, W.C., D'Amico, D.J. y Baker, A.S., "Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study", *Ophthalmology*, 1994, 101 (5): 832-838.
31. Liu, Y.C., Cheng, D.L. y Lin, C.L., "*Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis", *Arch Intern Med*, 1986, 146 (10): 1913-1916.
32. Yang, C.S., Tsai, H.Y., Sung, C.S., Lin, K.H., Lee, F.L. y Hsu, W.M., "Endogenous *Klebsiella endophthalmitis* associated with pyogenic liver abscess", *Ophthalmology*, 2007, 114 (5): 876-880.e2.
33. Cheng, N.C., Yu, Y.C., Tai, H.C., Hsueh, P.R., Chang, S.C., Lai, S.Y. et al., "Recent trend of necrotizing fasciitis in Taiwan: focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis", *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (7): 930-939.
34. Mgbemena, O., Serota, D.P., Kumar, S., Wozniak, J.E., Weiss, D.S. y Kempker, R.R., "Peculiar purulence: hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* causing pyomyositis", *Int J Infect Dis*, 2017, 65: 90-92.
35. Kong, L., Wang, Y., Ji, H., Li, Z., Sun, Y., Liu, Y. et al., "A case of forearm soft tissue infection caused by hypervirulent *K. pneumoniae* in an otherwise healthy 24-year-old woman", *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 63-68.
36. Popescu, G.A., Tanase, D., Petrescu, A.M. y Florea, D., "Liver abscess associated with severe myopathy caused by *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 in Romania", *J Infect Dev Ctries*, 2014, 8 (11): 1491-1493.
37. Wakabayashi, S.I., Kimura, T., Tanaka, N., Pham, J., Tanaka, T., Higuchi, S. et al., "Invasive liver abscess syndrome accompanied by spondylodiscitis: a case report and review of the literature", *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13 (5): 927-934.
38. Iwasaki, Y., Inokuchi, R., Harada, S., Aoki, K., Ishii, Y. y Shinohara, K., "Bacterial meningitis caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* capsular genotype K54 with development of granuloma-like nodal enhancement in the brain during the subacute phase", *Intern Med*, 2017, 56 (3): 373-376.
39. Wang, J., Xu, D., Qu, B. y Geng, C., "Adult intracranial infection caused by an extended-spectrum-beta-lactamase-producing strain of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: a case report", *Ann Transl Med*, 2022, 10 (17): 941.
40. Zegarra Piérola, J., Fernández Merjildo, D., Cosme Ávila, S., Ticona Salazar, J. et al., "Absceso hepático,

- bacteriemia y meningoencefalitis por *Klebsiella pneumoniae* hipervirulenta en el curso de infección por SARS-CoV-2. Reporte de caso", *Rev Medica Hered*, 2021, 32 (4): 239-245.
41. Maheswaranathan, M., Ngo, T. y Rockey, D.C., "Identification and management of the hypervirulent invasive *Klebsiella pneumoniae* syndrome: a unique and distinct clinical entity", *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2018, 6: 2324709618806552.
 42. Takahashi, K., Miura, A., Yamaguchi, T. y Kanematsu, M., "Novel cord-like structures on MRI in a case of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*", *Intern Med*, 2015, 54 (3): 355-356. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3485.
 43. Shi, Y.F., Wang, Y.K., Wang, Y.H., Liu, H., Shi, X.H., Li, X.J. et al., "Metastatic infection caused by hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and co-infection with *Cryptococcus meningitis*: a case report", *World J Clin Cases*, 2019, 7 (22): 3812-3820.
 44. Lee, H.C., Chuang, Y.C., Yu, W.L., Lee, N.Y., Chang, C.M., Ko, N.Y. et al., "Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia", *J Intern Med*, 2006, 259 (6): 606-614.
 45. Hwang, J.H., Hwang, J.H., Lee, S.Y. y Lee, J., "Prostatic abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*: a 6-year single-center study", *J Clin Med*, 2022, 11 (9): 2521.
 46. Anderson, M.J. y Janoff, E.N., "*Klebsiella endocarditis*: report of two cases and review", *Clin Infect Dis*, 1998, 26 (2): 468-474.
 47. Hamide, A., Mahapatra, R., Noronha, A.K., Kandan, B., Shankar, C. y Veeraraghavan, B., "Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection presenting as endocarditis and liver abscess", *Trop Doct*, 2022, 52 (4): 583-585.
 48. Hentzien, M., Rosman, J., Decré, D., Brenkle, K., Mendes-Martins, L. y Mateu, P., "Seven hypervirulent str380 *Klebsiella pneumoniae* septic localizations", *Médecine Mal Infect*, 2017, 47 (2): 171-173.
 49. Siu, L.K., Yeh, K.M., Lin, J.C., Fung, C.P. y Chang, F.Y., "*Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome", *Lancet Infect Dis*, 2012, 12 (11): 881-817.
 50. Tan, Y.M., Chung, A.Y.F., Chow, P.K.H., Cheow, P.C., Wong, W.K., Ooi, L.L. et al., "An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm", *Ann Surg*, 2005, 241 (3): 485-490.
 51. Liu, Y.M., Chi, C.Y., Ho, M.W., Chen, C.M., Liao, W.C., Ho, C.M. et al., "Microbiology and factors affecting mortality in necrotizing fasciitis", *J Microbiol Immunol Infect*, 2005, 38 (6): 430-435.
 52. Guo, Y., Wang, S., Zhan, L., Jin, Y., Duan, J., Hao, Z. et al., "Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China", *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 24.
 53. Jung, S.W., Chae, H.J., Park, Y.J., Yu, J.K., Kim, S.Y., Lee, H.K. et al., "Microbiological and clinical characteristics of bacteriemia caused by the hypermucoviscosity phenotype of *Klebsiella pneumoniae* in Korea", *Epidemiol Infect*, 2013, 141 (2): 334-340.
 54. Ku, Y.H., Chuang, Y.C. y Yu, W.L., "Clinical spectrum and molecular characteristics of *Klebsiella pneumoniae* causing community-acquired extrahepatic abscess", *J Microbiol Immunol Infect*, 2008, 41 (4): 311-317.
 55. Cubero, M., Grau, I., Tubau, F., Pallarés, R., Domínguez, M.A., Liñares, J. et al., "Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* clones causing bacteriemia in adults in a teaching hospital in Barcelona, Spain (2007-2013)", *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (2): 154-160.
 56. Pereira, S.C.L. y Vanetti, M.C.D., "Potential virulence of *Klebsiella sp.* isolates from enteral diets", *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48 (9): 782-789.